



REC'D 03 MAY 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

DÉPÔT EASY

BREVET D'INVENTION

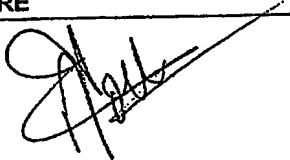
26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: 02.16.723 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: 2 6 DEC. 2002 DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: DATE DE DÉPÔT: 2 6 DEC. 2002 LYON	Mireille DIDIER Cabinet GERMAIN & MAUREAU 12 rue Bolleau 69006 LYON France
Vos références pour ce dossier: IT/SL/BR038154	

1 NATURE DE LA DEMANDE							
Demande de brevet							
2 TITRE DE L'INVENTION							
Encapsulation d'actifs liposolubles							
3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pays ou organisation</th> <th>Date</th> <th>N°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"> </td> </tr> </tbody> </table>	Pays ou organisation	Date	N°			
Pays ou organisation	Date	N°					
4-1 DEMANDEUR							
Nom Rue Code postal et ville Pays Nationalité Forme juridique N° SIREN	COSNESSENS Impasse de Satolas 38540 GRENAY France France Société anonyme 439 661 588						
5A MANDATAIRE							
Nom Prénom Qualité Cabinet ou Société Rue Code postal et ville N° de téléphone N° de télécopie Courrier électronique	DIDIER Mireille CPI: 971202 Cabinet GERMAIN & MAUREAU 12 rue Bolleau 69006 LYON 04.72.69.84.30 04.72.69.84.31 mireille.didier@germainmaureau.com						

6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS		Fichier électronique	Pages	Détails
Description		desc.pdf	12	
Revendications		V	2	8
Abrégé		V	1	
Listage des sequences, PDF				
Rapport de recherche				
Chèque			1 doc.	0679976
7 MODE DE PAIEMENT				
Mode de paiement	Remise d'un chèque			
Numéro de chèque	0679976			
Remboursement à effectuer sur le compte n°	332			
8 RAPPORT DE RECHERCHE				
Etablissement immédiat				
9 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt	EURO	35.00	1.00	35.00
063 Rapport de recherche (R.R.)	EURO	320.00	1.00	320.00
Total à acquitter	EURO			355.00
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE				
Signé par	 <div style="text-align: right;"> Mireille DIDIER CPI 971202 </div>			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention a trait au domaine de la vectorisation de principes actifs.

L'efficacité d'une formulation tant en pharmacie qu'en cosmétique dépend des principes actifs mais également de leur système de libération et de nombreux moyens de vectorisation ont été explorés soit en cosmétique soit en pharmacie.

Parmi ceux-ci on peut citer les nanoparticules. Les nanoparticules sont des particules colloïdales dont la taille varie de 1 à 1000 nm., il s'agit de macromolécules dans lesquelles, le principe actif est dissout, emprisonné ou encapsulé. Ces nanoparticules font référence à des systèmes très différents comme les nanosphères et les nanocapsules qui sont respectivement des systèmes matriciels pour les nanosphères et des systèmes réservoirs pour les nanocapsules.

Les nanosphères sont des particules matricielles solides dans lesquelles le principe actif est finement dispersé dans la matrice polymérique.

Les nanocapsules sont des particules constituées d'un cœur liquide ou semi liquide à température ambiante qui contient le principe actif, enrobé d'un film solide à température ambiante.

La présente invention a plus particulièrement trait au domaine de la vectorisation de principes actifs liposolubles dans un système réservoir de type nanocapsule. Les nanocapsules sont des suspensions aqueuses de vésicules de petite taille (généralement comprise entre 100 et 400 nm), dont la paroi rigide, de faible épaisseur, est constituée par des macromolécules d'origine naturelle, synthétique ou semi synthétique. Ces systèmes permettent d'encapsuler dans le cœur lipophile des quantités relativement importantes de principes actifs, le plus souvent lipophiles, ils peuvent être obtenus soit par des réactions de polymérisation soit à partir de polymères préformés. De nombreux procédés de formulation de nanocapsules par émulsification sont décrits, on citera par exemple les procédés décrits dans les brevets US5079322 ou EP0717989 qui permettent d'obtenir des émulsions incorporant des principes actifs liposolubles. Par principes actifs liposolubles nous entendons en particulier tout composé chimique ou mélange soluble dans des corps huileux d'usage cosmétique, alimentaire, pharmaceutique ou vétérinaire ou tout composé présentant un intérêt de part ses propriétés. Les principes actifs liposolubles sont pour certains sensibles à une exposition à des températures supérieures à 50 °C, sensibles à la lumière et à l'oxydation. Une des solutions

actuellement utilisées pour vectoriser ces principes actifs est leur formulation dans des émulsions. Mais en raison de leur instabilité, lorsque ces principes actifs liposolubles sont utilisés en systèmes émulsionnés, ils sont introduits en fin de process dans un système émulsionné huile dans eau à une température inférieure à 50 °C par exemple, et ceux-ci vont alors se distribuer de façon aléatoire, particulièrement dans la phase aqueuse et seront alors partiellement détruits par le milieu environnant.

Ces procédés ne donnent donc pas entière satisfaction soit que les quantités de principes actifs incorporés ne soient pas suffisantes pour atteindre les activités recherchées, soit que la stabilité ne soit pas correcte, voire que les procédés d'obtention soient difficilement industrialisables.

Pour améliorer ces formulations, des procédés d'émulsification par inversion de phase dite « émulsion PIT » (Phase Temperature Inversion) comme ceux décrits par exemple dans les brevets WO20011975, EP1093795 ou WO200071676 permettant d'obtenir des émulsions huile dans l'eau contenant un principe actif ont été proposés. Ces procédés comprennent l'incorporation par exemple d'un principe actif dans une phase huileuse, l'addition d'une partie de la phase aqueuse au mélange obtenu, le chauffage sous agitation à une température supérieure à la température d'inversion de phase, l'addition du complément de la phase aqueuse et le refroidissement. On connaît par exemple de WO200164328, un procédé de préparation de nanocapsules lipidiques basé sur l'inversion de phase d'une émulsion huile/eau provoquée par plusieurs cycles de montée et de descente en température. Les émulsions obtenues sont très fines et ne nécessitent pas d'étapes d'homogénéisation. Ces procédés permettent d'obtenir des dispersions très fines de l'émulsion (0,1 à 0,3 μm) et une grande stabilité car pendant l'inversion de phase, la tension interfaciale est minimale et permet d'obtenir des gouttelettes très fines. Cependant les phases de montée en température pour obtenir l'inversion de phase qui peuvent être éventuellement répétées ne sont pas compatibles avec la formulation de principes actifs susceptibles de subir des dégradations physiques ou chimiques du fait d'une exposition trop longue à une température supérieure à 50°C.

Dans la présente invention les nanocapsules lipidiques sont formulées par un procédé d'émulsification par inversion de phase provoquée par passage de l'émulsion au-delà de la température d'inversion de phase mais permettant de préserver le principe actif grâce à son incorporation en phase

continue huileuse donc sans contact avec la phase aqueuse, au-delà de la température d'inversion de phase.

En effet l'incorporation du principe actif liposoluble dans la formulation, à une température supérieure à la température d'inversion de phase, c'est-à-dire lorsque l'émulsion est en phase continue huileuse (émulsion eau dans huile), permet d'obtenir une bonne répartition du principe actif dans la phase huileuse, limite son contact avec la phase aqueuse, et de façon surprenante bien que la température soit élevée, le temps de séjour à cette température étant très court puisque cette incorporation est suivie de la trempe de l'émulsion, les phénomènes de dégradation sont limités ou supprimés.

La présente invention concerne un procédé d'encapsulation d'un principe actif liposoluble dans des nanocapsules par préparation d'une émulsion caractérisée en ce que :

- a) on dispose d'une phase aqueuse et d'une phase grasse,
- b) on élève la température des deux phases jusqu'à une température supérieure à la température d'inversion de phase,
- c) on effectue le mélange des deux phases,
- d) on incorpore le principe actif liposoluble dans la phase liposoluble,
- e) on laisse la température s'abaisser jusqu'à la température d'inversion de phase,
- f) dès que l'inversion de phase est effective et que l'émulsion est en phase continue aqueuse on trempe l'émulsion obtenue pour abaisser sa température.

Dans une variante après l'étape c) on effectue une étape c') qui consiste à abaisser la température jusqu'à une température immédiatement supérieure à la température d'inversion de phase avant l'incorporation du principe actif.

Cet abaissement de température peut être provoqué ou s'effectuer naturellement.

Dans une variante on peut laisser la température s'abaisser naturellement ou abaisser la température à une température voulue en effectuant une trempe.

Elle concerne également un procédé selon la revendication caractérisé en ce que l'étape c) est effectuée avant l'étape b). Dans cette variante de procédé le mélange des deux phases est effectué avant montée en

température ou au cours de la montée en température mais avant que celle-ci n'atteigne la température d'inversion de phase. L'émulsion obtenue est ensuite portée à une température supérieure à la température d'inversion de phase, puis le principe actif est incorporé.

Dans une variante du procédé selon l'invention, l'émulsion obtenue est ensuite concentrée par retrait d'une partie de la phase aqueuse.

Avantageusement cette étape de concentration peut être effectuée par ultrafiltration tangentielle.

Selon l'invention l'étape f) dite de trempe est réalisée par addition d'un complément de phase aqueuse portée à une température au moins inférieure à la température d'inversion de phase, et éventuellement inférieure à la température ambiante. Cette étape de refroidissement brutal et rapide permet l'abaissement de la température de l'émulsion et la réduction du temps d'exposition du principe actif à une température supérieure élevée.

Cette trempe peut également être effectuée à l'aide d'un système de refroidissement par échange thermique ou par ajout de gaz liquéfié, par exemple de l'azote.

On entend par température immédiatement supérieure à la température d'inversion de phase une température supérieure de quelques degrés, en pratique 1 ou 2°C à la température d'inversion de phase. La température d'inversion de phase du système ayant été préalablement déterminée expérimentalement par le suivi de la conductivité du système ou par l'observation visuelle.

Parmi les principes actifs susceptibles d'être encapsulés par ce procédé, on citera plus particulièrement les principes actifs liposolubles dits instables, c'est-à-dire susceptibles de se dégrader s'ils sont exposés à des températures supérieures à 40°C pendant des temps supérieurs à 30 min, ou sensibles à l'oxydation due à la présence d'eau dans la formulation, ou dégradés par des variations de pH, par le rayonnement U.V. ou par la présence de produits susceptibles de provoquer des réactions parasites avec lesdits principes actifs.

Parmi les principes liposolubles susceptibles d'être encapsulés par ce procédé, on citera à titre d'exemple :

- les vitamines liposolubles ainsi que leurs dérivés, telle la famille des rétinoïdes (rétinol, rétinaldéhyde, acide rétinoïque), des caroténoïdes, le tocophérol et ses dérivés,
- les Polyphénols tels les flavonoïdes (ex : isoflavonoïdes, quercétine), les stylbènes (ex : resvératrol), les catéchines (ex : epicatechine-3-gallate, epigallocatechine-3-gallate)
- les composants de parfumerie comme la vanilline, l'indol, plus généralement les huiles essentielles telles les huiles essentielles d'agrumes, de lavande
- les principes actifs pharmaceutiques liposolubles tels : Fluvastatin, Ketoprofen, Verapamil, Atenolol, Griseofulvin, Ranitidine

Dans le procédé selon l'invention l'émulsion comporte de 5 à 30 % de corps gras constituant la phase grasse et de 45 à 92 % d'eau constituant la phase aqueuse. La proportion de la phase grasse par rapport à la phase aqueuse qui lui est associée dépend de la quantité de principe actif à encapsuler et du type d'émulsion. La proportion de phase grasse peut également avoir une influence sur la taille des nanocapsules obtenues.

Les constituants de la phase grasse peuvent être choisis parmi les dérivés paraffiniques ou les triglycérides plus ou moins complexes. Le choix de ces constituants va dépendre de la nature du principe actif lipophile à encapsuler mais également de leur influence potentielle sur la température d'inversion de phase voire de leur influence sur la taille des nanocapsules obtenues.

La nature du principe actif à encapsuler aura une influence sur le choix des constituants de la phase grasse car les constituants seront sélectionnés en fonction de :

- la solubilité potentielle du principe actif dans cette phase,
- leur neutralité vis-à-vis du principe actif, c'est-à-dire qu'ils ne devront pas être oxydants vis-à-vis du principe actif, c'est à dire qu'ils devront présenter un indice d'acide faible, ne pas être acide et présenter un indice d'iode faible,
- leur compatibilité avec une technique d'émulsification par inversion de phase,

- leur aptitude à donner une température d'inversion de phase la plus faible possible.

Lorsque la température d'inversion de phase est trop élevée, des ingrédients susceptibles d'abaisser cette température d'inversion de phase seront additionnés au milieu.

En effet le caractère lipophile plus marqué de certains constituants susceptibles d'être choisis en raison par exemple de leur aptitude à solubiliser les principes actifs peut entraîner une élévation de la température d'inversion de phase car l'accentuation des liaisons hydrophobes entre l'agent tensio-actif et l'huile entraîne une augmentation de l'énergie nécessaire pour inverser le système. La polarité des constituants de la phase grasse a également une influence sur la température d'inversion de phase, plus les constituants sont polaires plus la température d'inversion de phase est augmentée. Les constituants saturés, avec un indice d'iode le plus faible possible sont par contre susceptibles de diminuer la température d'inversion de phase.

Bien que le temps de séjour à une température supérieure à la température d'inversion de phase soit extrêmement court, on recherchera néanmoins à formuler des émulsions dont la température d'inversion de phase est la plus basse possible.

Les constituants de la phase grasse seront donc choisis de préférence, parmi les huiles minérales ou les substituts d'huiles minérales tel que l'isohexadécane, les silicones notamment les cyclométhicones ou le polydiméthylsiloxane, les triglycérides en C8 à C12, par exemple les triglycérides des acides capriques et capryliques et leurs mélanges.

Le choix du système émulsionnant est également un critère important ayant une influence sur la stabilité des émulsions obtenues et sur la taille des particules. Deux valeurs caractérisent un système émulsionnant, le ratio tensioactif lipophile/tensioactif hydrophile (RTL/RTH) et le pourcentage global de tensioactifs.

Les systèmes émulsionnants utilisés dans la présente invention seront choisis parmi les systèmes dont le ratio RTL/RTH est compris entre 1/1 et 1/50. Le pourcentage de tensioactif hydrosoluble sera préférentiellement compris entre 2 et 10 % et le pourcentage de tensioactif lipophile sera compris entre 1 et 5 %.

Les tensioactifs hydrosolubles sont notamment choisis parmi les esters de glycol, de glycérol, d'itol, de sorbitan, de polyéthylène glycol. Parmi les esters

de polyéthylène glycol, on choisira notamment ceux dont la chaîne carbonée est comprise entre 10 et 22 atomes de carbone, et dont le nombre de monomère de polyéthylène glycol est compris entre 5 et 30. Ces tensioactifs hydrosolubles pourront aussi être choisis parmi les éthers d'alcools gras et de polyéthylène glycol dont l'alcool gras est choisi parmi ceux comprenant de 10 à 22 atomes de carbone et dont le nombre de monomère est compris entre 5 et 30.

Des tensio-actifs lipophiles seront également additionnés au mélange, ces tensio-actifs se caractérisent par leur aptitude à donner des émulsions E/H quand utilisés comme émulsionnants seuls ou majoritairement. Parmi ces émulsionnants, on citera les esters de monoglycérols, les esters de polyglycerol et d'acides gras, les émulsionnants siliconés tels les cetyl diméthicone copolyol, les esters d'acide polyhydroxystéarique et de polyéthylène glycol.

Selon un mode de réalisation de l'invention du sel peut être ajouté dans la phase aqueuse. Il a été démontré que l'ajout de sel réduit l'interaction entre les groupes polaires et l'eau et diminue l'hydrophilie du surfactif donc la CMC, de plus il produit un effet écran facilitant le rapprochement entre les groupes polaires.

D'autre part des études ont révélé que la modification de la concentration en sel entraîne un déplacement de la zone d'inversion de phase. Plus la concentration en sel augmente plus la température d'inversion de phase est basse.

D'autres constituants sont susceptibles d'être additionnés dans l'une ou l'autre des phases, on citera par exemple les conservateurs destinés à éviter le développement dans la phase aqueuse de certains microorganismes,

Les agents antioxydants sont ajoutés dans le système pour éviter l'altération de certains composés facilement oxydables dans la phase lipidique, ils sont par exemple choisis dans le groupe constitué par le butylhydroxylanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), le gallate de propyle, l' α -tocophérol, l'EDTA. On utilisera ces anti-oxydants à des concentrations variant de 0,01 à 3%, par exemple le BHT sera utilisé à des concentrations variant de 0,01 à 1 %, l' α -tocophérol à des concentrations variant de 0,1 à 3% et l'EDTA à des concentrations variant de 0,05 à 2 %.

Dans le procédé selon l'invention la vitesse d'agitation sera comprise entre 100 et 3000 tours/min. En effet durant l'émulsification il se produit un équilibre dynamique entre la rupture (zones à fort cisaillement) et la coalescence (zone à faible cisaillement). La vitesse d'agitation affecte la rupture et la coalescence, cette vitesse d'agitation aura donc une influence sur la distribution de taille et sur la stabilité de l'émulsion.

Dans le procédé selon l'invention la détection de l'inversion de phase est réalisée :

- soit par visualisation de la formulation, l'organisation du système sous forme de nanoparticules se traduit visuellement par un changement d'aspect du système initial qui passe du blanc-opaque à blanc-translucide. Pour les émulsions faiblement dispersées, l'aspect devient parfois bleuté au cours de l'inversion de phase,

- soit par mesure de la conductivité qui augmente lorsque l'émulsion passe d'un système Eau dans Huile à un système Huile dans Eau.

En effet la conductivité augmente lorsque l'émulsion passe d'un système Eau dans Huile à un système Huile dans Eau. Une phase continue aqueuse riche en électrolytes se caractérise par une valeur élevée de la conductivité. La zone PIT est définie comme étant une zone dans laquelle la conductivité du milieu évolue d'une valeur nulle (caractérisant une phase continue huileuse) à une valeur de quelques $\mu\text{S}/\text{cm}$. Cette évolution se fait sur une plage de température que l'on appelle zone PIT.

Le diamètre des particules est mesuré par une méthode optique de mesure de la lumière appelée diffusion de la lumière, qui s'appuie sur diverses lois physiques et mathématiques dont la SPC (Spectroscopie par Corrélation de Photons). Le principe de la mesure peut être décrit comme l'étude de la vitesse des particules soumises au mouvement brownien, les petites particules vibrant beaucoup et se déplaçant rapidement alors que celles d'un diamètre plus élevé vibrent peu et se déplacent plus lentement. L'interaction d'un faisceau lumineux avec les particules permet, après modélisations mathématiques, d'approcher le diamètre des particules.

La présente invention concerne également les nanocapsules lipidiques obtenues par le procédé selon l'invention dont la taille moyenne est inférieure à 300 nm et est de préférence en moyenne de 150 nm.

Des émulsions selon l'invention sont décrites ci-après.

EXEMPLE 1 :

Une phase grasse contenant les ingrédients suivants est formulée :

- acetate de tocophéryl (vitamine E acétate) 0,5 %
- Glyceryl stearate et ceteareth-12 et ceteareth-20 et cetearyl alcool
(emulgade SEV) 3 %
- ceteareth-20 (Eumulgin B2) 2 %
- isohexadecane (Arlamol HD) 6 %
- cyclométhicone (Dow Corning 345) 3 %
- butyl hydroxytoluene (BHT) 0,1 %

Une phase aqueuse contenant les ingrédients suivants est formulée :

- sel de sodium de l'EDTA (BASF (disodium EDTA) 0,5 %
- Eau déminéralisée 25 %

Les deux phases précédemment formulées sont chauffées jusqu'à une température de 85 °C.

Les deux phases sont réunies par addition de la phase aqueuse dans la phase grasse sous agitation cisailante à 700 rpm.

Le principe actif RETINOL, en solution dans un triglycéride d'acide caprylique, 7% est ensuite incorporé dans l'émulsion obtenue par mélange de la phase aqueuse et de la phase grasse à une température voisine de 81 °C..

L'inversion de phase se produit à 73 °C, cette inversion de phase est repérée par une augmentation de la conductivité supérieure à 1 $\mu\text{S/cm}$.

Une phase aqueuse complémentaire contenant un conservateur le Glydant Plus Liquid (DMDM hydantoin et iodopropynyl butylcarbamate (vendue par la société LONZA Inc. (0,5%) et de l'eau 51,9 % est incorporée rapidement à l'émulsion contenant le RETINOL précédemment obtenue.

L'émulsion peut ensuite être concentrée par ultrafiltration tangentielle.

EXEMPLE 2 :

Selon le même protocole opératoire que dans l'exemple 1 une émulsion est préparée à partir des phases suivantes. :

Phase grasse :

- PEG-30 dipolyhydroxystearate	2 %
- PEG-6 stearate et ceteth-20 et steareth-20	6 %
- Isohexadecane	6 %
- cyclomethicone	3 %
- Tocopheryl acetate	0,5 %
- Butylhydroxytoluene	0,1 %

Phase aqueuse :

- disodium EDTA	0,2 %
- Eau déminéralisée	25 %

Principe actif :

RETINOL, en solution dans un triglycéride d'acide caprylique 7 %

L'inversion de phase à lieu à 71 °C.

Phase aqueuse complémentaire :

- Chlorhexidine digluconate	0,5%
- eau	49,7 %

EXEMPLE 3 :

Selon le même protocole opératoire que dans l'exemple 1 une émulsion est préparée à partir des phases suivantes. :

Phase grasse :

- PEG-30 dipolyhydroxystearate	2 %
- PEG-6 stearate et ceteth-20 et steareth-20	6 %

- Isohexadecane	6 %
- cyclomethicone	3 %
- Tocopheryl acetate	0,5 %
- Butylhydroxytoluene	0,1 %
- Caprylic/ capric triglyceride	6 %

Phase aqueuse :

- disodium EDTA	0,2 %
- Eau déminéralisée	25 %

Principe actif :

RETINOL, en solution dans un triglycéride d'acide caprylique 0,33

%

L'inversion de phase à lieu à 80 °C.

Phase aqueuse complémentaire :

- Chlorhexidine digluconate	0,5%
- Sodium methylparaben	0,2 %
- eau	50,17 %

Parmi les avantages du procédé selon l'invention on peut citer la taille des gouttelettes obtenues inférieure à 300 nm, qui présente les avantages suivants :

- une biodisponibilité améliorée du principe actif incorporé car la pénétration de l'émulsion est favorisée par la taille minimale des particules encapsulant le principe actif, cette biodisponibilité améliorée du principe actif incorporé, permet une concentration finale dans le produit plus faible qu'avec des systèmes d'encapsulation classiques et la diminution d'éventuels effets secondaires,

- une meilleure stabilité physique du produit fini, en effet plus la taille des particules diminue plus le système est physiquement stable en raison de la disparition des phénomènes de maturation et de coalescence,

- l'obtention de systèmes monodispersés (indice de polydispersité < 0.25) la taille de nanocapsules étant homogène le mûrissement d'Oswald est limité,

- des procédés de fabrication plus rapides et plus économiques que les procédés d'émulsification classiques en raison de la diminution des énergies nécessaires.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'encapsulation d'un principe actif liposoluble dans des nanocapsules par préparation d'une émulsion caractérisé en ce que :

- a) on dispose d'une phase aqueuse et d'une phase grasse,
- b) on élève la température des deux phases jusqu'à une température supérieure à la température d'inversion de phase,
- c) on effectue le mélange des deux phases,
- d) on incorpore le principe actif liposoluble dans la phase liposoluble,
- e) on laisse la température s'abaisser jusqu'à la température d'inversion de phase,
- f) dès que l'inversion de phase est effective et que l'émulsion est en phase continue aqueuse on trempe l'émulsion obtenue pour abaisser sa température.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu' on effectue une étape c') qui consiste à abaisser la température jusqu'à une température immédiatement supérieure à la température d'inversion de phase avant l'incorporation du principe actif

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape c) est effectuée avant l'étape b).

4. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'émulsion obtenue est ensuite concentrée par retrait d'une partie de la phase aqueuse.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'étape e) est réalisée par addition d'un complément de phase aqueuse portée à une température inférieure à la température d'inversion de phase.

6. Procédé selon l'un quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le principe actif est dissous dans un complément de phase grasse avant son incorporation dans le système.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le principe actif est choisi dans le groupe constitué par les vitamines liposolubles telles que le rétinol, les rétinoïdes, la vitamine E et les caroténoïdes, les polyphénols et des composants de parfumerie.

8. Emulsion susceptible d'être obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que la taille des nanocapsules est inférieure en moyenne à 300 nm.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

D8 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		IT/SP/BR038154
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02.16723
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé d'encapsulation d'un principe actif liposoluble par préparation d'une émulsion PIT et émulsion obtenue		
LE(S) DEMANDEUR(S) : COSNESSENS		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	JUGLA
	Prénoms	Luc
Adresse	Rue	Quartier Montiracle
	Code postal et ville	[3][8][4][6][0] VILLEMOIRIEU
Société d'appartenance (facultatif)		COSNESSENS
2	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	[][][][][][]
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	[][][][][][]
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Inès TRIPOZ Mandataire Agréé CPI 03-0100		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.